

DN : JP A2 58183615 (1983/10/26)

FAMILY MEMBERS

CC	PUBDAT	KD	DOC.NO.	CC	PR.DAT	YY	PR.NO.
JP	1983/10/26	A2	58183615	JP	1982/11/19	82	204422
JP	1991/06/24	B4	3041444				
+FR	1983/10/21	A1	2525108	FR	1982/04/19	82	8206646
+FR	1989/05/12	B1	2525108				
+AR	1984/03/01	A1	230183				
+AT	1989/07/15	A	427282				
+AT	1990/02/12	B	389813				
+AU	1983/10/27	A1	9043182				
+AU	1986/10/02	B2	555579				
+BE	1983/05/09	A1	894942				
+CA	1987/08/04	A1	1225029				
+CH	1986/03/27	A	655003				
+DE	1983/10/20	A1	3241097				
+DE	1989/04/13	C2	3241097				
+ES	1985/09/01	A1	8505249				
+ES	1985/05/16	A1	517444				
+ES	1985/06/14	A5	517444				
+GB	1983/11/23	A1	2119784				
+GB	1986/04/03	B2	2119784				
+IE	1989/06/07	B	54084				
+IT	1987/01/14	A	1153099				
+IT	1982/11/23	A0	8224368				
+JP	1983/10/26	A2	58183615				
+JP	1991/06/24	B4	3041444				

+LU 1983/06/13 A 84468  
+NL 1983/11/16 A 8204461  
+PT 1982/12/01 A 75867  
+PT 1986/01/21 B 75867  
+SE 1983/10/20 A 8206697  
+SE 1982/11/24 A0 8206697  
+US 1986/09/09 A 4610875  
+US 1988/09/06 A 4769236

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—183615

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/14  
// A 61 K 9/08

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C  
7057—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)10月26日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

## ⑭ 高度溶解性医薬及びその製造法

⑰ 特 願 昭57—204422

⑱ 出 願 昭57(1982)11月19日

優先権主張 ⑲ 1982年 4 月 19日 ⑳ フランス  
(FR)㉑ 82 06646

㉒ 発 明 者 ドナルド・イー・パノツ  
アイルランド国アセロン・バリ  
ーモア・ヒルクレスト・ハウス  
(番地なし)

㉓ 発 明 者 オーエン・アイ・コリガン  
アイルランド国コムテ・ド・デ  
ュプリン・ホース・エボラ・パ  
ーク45

㉔ 出 願 人 エラン・コーポレーション・リ  
ミテッド  
アイルランド国アセロン・モン  
クスランド・ウエストマツシュ  
・カウンティ(番地なし)

㉕ 代 理 人 弁理士 三枝英二 外 2 名

## 明 細 書

発明の名称 高度溶解性医薬及びその製造法  
特許請求の範囲

- ① 安定剤及び結晶成長抑制剤の存在下での微粒子化により得られ、不定形形態を有することを特徴とする高度溶解性医薬。
- ② 安定剤及び結晶成長抑制剤が、ポリビニルピロリドンから構成される特許請求の範囲第1項に記載の医薬。
- ③ 安定剤及び結晶成長抑制剤が、ポリエチレングリコール—ポリビニルピロリドン混合物から構成される特許請求の範囲第1項に記載の医薬。
- ④ 微粒子化時の安定剤及び結晶成長抑制剤濃度が、有効成分重量の1～50重量%である特許請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の医薬。
- ⑤ 溶媒中に有効成分、安定剤及び結晶成長抑制剤を溶解し、必要に応じて加熱後、入口温度110～150℃及び出口温度80～120℃の条件下に微粒子化することを特徴とする高度

溶解性医薬の製造法。

- ⑥ 有効成分、安定剤及び結晶成長抑制剤を溶解させるための溶媒が水及び(又は)低分子量アルコール(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)である特許請求の範囲第5項に記載の方法。

## 発明の詳細な説明

本発明は高度溶解性を有する医薬及びその製造法に関する。

医薬の溶解性が、該医薬の治療活性を決定する要因であることは、広く知られている。また治療活性は医薬の生物学的利用性に依存し、これは良好で且つ安全な吸収性の機能であることも知られている。後者は医薬を形成する有効成分の溶解性の程度に依存している。医薬が吸収される胃腸管部位は、非常に限定された特定のものであり、医薬の貧弱で且つ不完全な溶液は、上記部位に接触してもその吸収がほとんどなされず、利用されないため、治療活性値も非常に低い値にとどまってしまう。従つて医薬の良好な溶解性は、該医薬にとつて必須不可欠なものである。更に医薬の高度

溶解性は、必要に応じた濃厚溶液形態の製剤化をも可能にする。現在、液剤形態の医薬は、その投与量を容易に変化させ得、またそれ自身を着色したり、甘味することができ、また医薬のビヒクルの微粒子化を可能としている。希釈された医薬は、粘膜と直接接触しこれによつて胃粘膜を局所的に刺激する例えばカシユー、粉末、錠剤、ビル、その他の剤型よりも、一層刺激性の少ないものである。また例えば吸湿性の製剤製品や液体共融性の混合物等の粉剤乃至カシユーの形態にできない場合、液剤形態は不可欠である。

結晶形態（最も安定な形態）が、最も溶解困難であることは知られている（例えばニュートン（J. M. NEWTON）によるMfg. Chemist Aerosol News, 37, 33（1966）参照）。従つて従来より有効成分を不定形形態（アモルファス）で含む医薬の製造が種々試みられている。該不定形形態は、結晶形態より溶解性が向上している。しかしながら不定形形態は下記の欠点を有している。すなわち不定形形態は経時的に徐々に

- 3 -

決定される。該有効成分物質が不安定であればあるだけ、また該物質が結晶化し易ければそれだけ、上記添加量を増大させればよい。

本発明では、また上記抑制剤ポリマーは、医薬の微粒子化に先だつて添加されることが必要であり、単独ですなわち抑制剤を添加することなく微粒子化された有効成分に、上記抑制剤を混合するのみでは、本発明医薬に比し溶解性の劣つた製品しか取得できない。

更に、多くの分析特に示差熱分析を行なつた結果、本発明医薬中の医薬物質の大部分は、医薬物質-ポリビニルピロリドンの不定形複合体となつていることが認められた。

本発明の他の一面によれば、溶媒中に有効成分、安定剤及び結晶成長抑制剤を溶解し、必要に応じ加熱後、入口温度110～150℃及び出口温度80～120℃の条件下に微粒子化することの特徴とする高度溶解性医薬の製造法が提供される。

本発明方法の好ましい一実施態様によれば、有効成分及び上記抑制剤を溶解するための溶媒とし

- 5 -

結晶形態に変化し、特に安定性に欠ける。これは治療用途に利用される物質としては、非常に重大な欠点である。

本発明の目的は、高度の溶解性を有し、しかも各種医薬品として要求される安定性を具備する医薬形態を提供することにある。

本発明によれば、安定剤及び結晶成長抑制剤の存在下での微粒子化により得られ、不定形形態を有することの特徴とする高度溶解性医薬が提供される。

本発明の好ましい一実施態様によれば、安定剤及び結晶成長抑制剤は、ポリビニルピロリドンから構成される。

本発明の他の好ましい一実施態様によれば、上記安定剤及び結晶成長抑制剤は、ポリエチレングリコール-ポリビニルピロリドンから構成される。

本発明によれば、上記抑制剤の微粒子化時の濃度は、有効成分重量の1～50重量%とされる。

微粒子化に先立ち添加される安定剤及び結晶成長抑制剤の量は、利用する有効成分に応じて適宜

- 4 -

ては、水及び（又は）低分子量アルコール（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）が利用される。

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明に従う新規な医薬の製造法及びこれにより得られる製品の諸物性を示すが、これらは単なる例であつて、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 製 造 例

##### 実施例 1

##### ヒドロフルメチアジドの調製

エタノール50部中に、ヒドロフルメチアジド（hydroflumethiazide）1部及びポリビニルピロリドン（PVP）0.1部を溶解させる。この溶液を次いで微粒子化（例えばBUCHI 190装置内）する。供給温度を132℃に調節し、出口温度を98℃とする。微粒子化流速は750ml/時間である。

第1図は、微粒子化していないヒドロフルメチアジド（曲線a）、PVPの存在下に微粒子化されたヒドロフルメチアジド（曲線b）、ヒドロフ

- 6 -

ルメチアジドを微粒子化後、10% PVPと混合したもの（曲線c）及び本発明実施例1に従い微粒子化されたヒドロフルメチアジド（曲線d）のそれぞれの溶解性を示すグラフである。

該第1図より、本発明によれば、医薬の溶解性を顕著に改善できるのに対し、ヒドロフルメチアジド+PVP混合物では、その効果は非常に低いことが明らかである。

実施例1で得られた製品は、少くとも4ヶ月間その構造に実質的変化はなかつた。これに対し、PVPの不存在下に微粒子化したヒドロフルメチアジドは、12日後には完全に結晶形態に変換された。

#### 実施例 2

##### ジピリダモルの調製

ジピリダモル (dipyridamole) 重量の0%、5%、10%、20%及び35%のPVPを含む溶液を、実施例1と同様にして調製し、微粒子化する。

第2図は、得られた各製品のX線回折図である。

- 7 -

イブプロフェン  
ナプロキセン  
エリスロマイシン  
グラフェニン  
フロセミド  
サロクティジル (suloctidil)  
ニトロフラントイン  
インドメタシン  
フラボキサート (flavoxate)  
フェノバルビタン  
シクランテレート  
ケトプロフェン  
ナフチドロフリル及び  
トリアムテレン

上記の通り本発明によれば、いかなる適用方法及び実施態様を採用しようとも、従来公知のそれに比し、長期に亘り安定で且つ完全な溶解性を有する優れた医薬が得られる。

本発明は上記で詳述した適用形態、使用態様に限定されず、本発明の範囲を逸脱しない限り当業

- 9 -

該図よりジピリダモル-PVP (3:1) 混合物（曲線M）は、明らかに曲線5とは異なる回折曲線を示していることが判る。尚第2図において、曲線1はPVP0%を、曲線2はPVP5%を、曲線3はPVP10%を、曲線4はPVP20%を及び曲線5はPVP30%をそれぞれ示す。

曲線5により示される製品の溶解性は、混合物（曲線M）の2倍以上である。

#### 実施例 3 ~ 25

以下の医薬を利用することにより、実施例1及び2と略々同様の結果が得られる。

ヒドロクロロチアジド  
シクロチアジド  
シクロペンチアジド  
ポリチアジド  
メチルドバ  
スピロノラクトン  
キニジン  
シアナドール  
メトロニダゾール

- 8 -

者が容易に想到し得るすべての変形をも当然に包含するものである。

#### 図面の簡単な説明

第1図は本発明医薬の溶解性を示すグラフ及び第2図は本発明医薬のX線回折図をそれぞれしめす。

(以上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二

- 10 -

FIG. 1

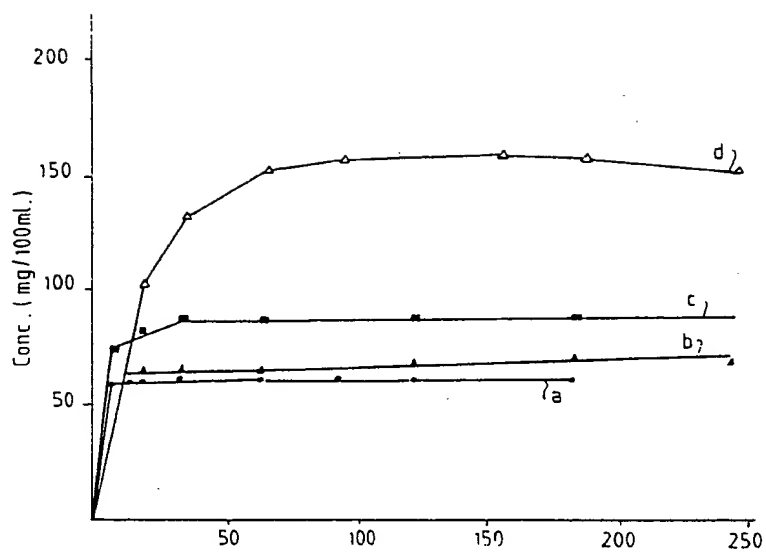


FIG. 2

